同種臍帯血移植後に骨髄壊死を合併した pure erythroid leukemia

長松顕太郎¹, 高野久仁子¹, 高田寛之², 吉田奈津美¹, 佐藤隆子³, 幸野和洋⁴, 緒方正男⁵, 白尾國昭¹

¹大分大学医学部腫瘍・血液内科

²大分県立病院血液内科

³大分県厚生連鶴見病院臨床検査部

⁴大分県厚生連鶴見病院血液内科

⁵大分大学医学部附属病院血液内科

急性赤白血病の64歳、女性。非寛解の状態で臍帯血移植を行い、day 19の骨髄検査で白血球細胞残存を認めた。Day 35に特発性肺炎症候群 (idiopathic pneumonia syndrome, IPS) を発症し、ステロイドパルス療法, etanercept の投与を行ったが、効果は乏しかった。Day 45に腰背部の激痛を来し、血液検査では汎血球減少の進行と T-Bil, ALP, LDH の上昇を認めた。血清フェリチンは 186,160 ng/mL と著増していた。骨髄塗抹では変性壊死細胞のみが観察され、骨髄壊死と診断した。その後、急速に全身状態が悪化し、混合性アシドーシスを来し、day 55に死亡した。血中サイトカインの検討では発症に先行して tumor necrosis factor receptor 1, 発症時期に一致して interleukin-6 などが上昇していた。骨髄壊死は造血器腫瘍や感染症に続発する稀な病態であり、その予後は不良である。本症例では、白血球細胞の増殖が骨髄壊死を引き起こし、炎症性サイトカインも発症に関与した可能性が考えられた。(日本造血細胞移植学会誌 9(4): 110-116, 2020.)

緒言

骨髄壊死 (bone marrow necrosis, BMN) は骨髄細胞の広範な壊死を来す特異な状態である。高度の骨痛や発熱を伴い、汎血球減少, LDH, ALP, フェリチンの上昇が特徴的で、予後は不良である^{1,2}。急性白血球病など造血器腫瘍の発症時や治療開始後に発症する例が多く報告されている。

今回我々は同種臍帯血移植後に骨髄壊死を合併した pure erythroid leukemia の症例を経験した。本疾患は症状や検査所見より血球貪食症候群やカルシニューリン阻害薬誘発疼痛症候群などと鑑別を要した。発症前後のサイトカインの動態についても解析を行ったので合わせて報告する。

症例

64歳、女性

[既往歴]

41歳：全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus,

SLE)

53歳：両側大腿骨頭壊死に対し両側大腿骨頭置換術

58歳：膠原病関連間質性肺炎

[家族歴]

特記事項なし

現病歴

20XX年11月より労作時呼吸困難を伴う貧血、白血球減少を認め、骨髄検査にて骨髄細胞の80%以上が異形成を伴う赤芽球で占められ、WHO分類における pure erythroid leukemia と診断された。染色体検査は-7を含む複雑核型異常を認めた。寛解導入療法後、血液学的寛解に至ったが、地固め療法中に再発を来した。再寛解導入療法に反応せず、造血幹細胞移植目的で当院に転院となった。

骨髄検査では8割以上の異形成を伴う赤芽球を認め、非寛解であった。適切な同胞ドナーは認めず、臍帯血移植 (cord blood transplantation, CBT) を行う方針とした。

Submitted December 19, 2019; Accepted May 26, 2020; Published online, October 15, 2020. (Handling Editor: Emiko Sakaida, Chiba University Hospital)

Key words: bone marrow necrosis, stem cell transplantation, leukemia, bone pain, cytokines

Correspondence: Kentaro Nagamatsu, Department of Medical Oncology and Hematology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu-shi, Oita, 879-5593, Japan. E-mail: k-nagamatsu@oita-u.ac.jp
dx.doi.org/10.7889/hct-19-016 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Laboratory findings on admission

<blood examination>					
WBC	2,360/ μ L	TP	7.5 g/dL	PT-INR	1.03
Stab	7%	Alb	4.0 g/dL	APTT	30.7 sec
Seg	57%	T-Bil	0.5 mg/dL	Fib	287 mg/dL
Lymph	25%	D-Bil	0.1 mg/dL	D-dimer	0.5 μ g/mL
Aty-Lymph	2%	AST	31 IU/L		
Mono	9%	ALT	36 IU/L	ferritin	3,309 ng/mL
EBL	6/100 WBC	ALP	279 IU/L	sIL-2R	401 U/mL
RBC	291×10^4 / μ L	γ GTP	35 IU/L	KL-6	2,612 U/mL
Hb	8.8 g/dL	LDH	178 IU/L		
PLT	3.8×10^4 / μ L	BUN	14.2 mg/dL	<bone marrow examination>	
		Cre	0.71 mg/dL	NCC	6.3×10^4 / μ L
		Na	139 mEq/L	MgK	0/ μ L
		K	3.3 mEq/L	erythroblast	94.0%
		Ca	8.8 mg/dL	myeloblast	0.4%
		CRP	0.42 mg/dL		

現症

身長 155 cm, 体重 40 kg, 眼瞼結膜貧血あり。心音, 呼吸音異常なし。腹部は平坦, 軟。肝脾腫なし。体表リンパ節触知なし。

入院時検査所見

Table 1 に示す。

臨床経過

臨床経過の概略を Figure 1 に示す。20XX+1 年 6 月に HLA アリル 5/8 座一致のドナー（女性, 血液型主不適合）から CBT を行った。輸注細胞は, 有核細胞数 4.0×10^7 /kg, CD34 陽性細胞数 1.5×10^5 /kg であった。移植前処置は fludarabine 180 mg/m², melphalan 80 mg/m², 全身放射線照射 4 Gy で行い, 移植片宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 予防は tacrolimus (Tac) と mycophenolate mofetil (MMF) で行った。Day 14 に好中球は生着した。麻痺性イレウス合併のため day 15 に MMF 内服を中止した。Day 17 に肉眼的血尿を認め, 尿中アデノウイルス PCR 陽性であり, アデノウイルス出血性膀胱炎と診断した。Day 22, 24, 26 に cidofovir を投与し, 症状は改善した。Day 19 の骨髓検査では異型の強い赤芽球が多数残存し, 染色体検査は分析細胞全てに移植前と同様の複雑核型異常を認めた。骨髓クロットの病理組織診断でも急性骨髄性白血病に矛盾しない異型細胞の単調な増殖像がみられた。

Tac の早期減量を開始し, day 24 に中止した。その後, day 26 から顔面, 上肢に皮疹を認め, 病理組織診断で grade I の急性 GVHD (皮膚 stage 1) と診断した。無治療で皮疹

は悪化なく経過した。Day 27 の末梢血キメリズム解析 (STR-PCR 法) ではレシピエント割合が全血 17.0%, CD3 陽性細胞 5.0% 以下とドナー型が優位であった。しかし day 35, 40 の骨髓検査では, 異型の強い赤芽球の増加を認めた。末梢血, 骨髓のキメリズム検査は未施行であった。

Day 35 から発熱, 咳嗽を来し, 胸部 CT では両肺に非区域性のすりガラス影, consolidation を認めた。喀痰培養では有意な微生物検出はなく, meropenem, teicoplanin, sulfamethoxazole・trimethoprim, voliconazole, ganciclovir で加療したが, 酸素化は day 40 から急速に悪化し, 気管支鏡検査は行うことができなかった。idiopathic pneumonia syndrome (IPS) と診断し, 非侵襲的陽圧換気による人工呼吸管理を開始し, 同時にステロイドパルス療法, etanercept 投与を開始した。また肺ムコール症も想定し, liposomal-amphotericin B も追加した。酸素化は改善せず, CT では肺炎の進行を認めた。

Day 45 に突然非常に強い腰背部痛, 高熱が出現し, オピオイドの持続静注を要した。血液検査では, T-Bil, LDH, ALP, フェリチンの著明な上昇と汎血球減少の進行を認めた (Table 2)。ALP のアイソザイムは ALP2 が 15%, ALP3 が 85% であり, 骨由来の ALP 上昇が考えられた。Day 47 の骨髓検査では, 殆どすべての細胞が壊死細胞に変化していた (Figure 2A, B)。血球貪食細胞は確認されなかった。フローサイトメトリー CD45 gating 法でも芽球分画に残存した細胞は 0.9% のみであった。検体量が少なく, 骨髓病理標本は作成できなかった。全身管理を行ったが, 急速に全身状態が悪化し, 補正困難な混合性アシドーシスをきたし, 乳酸アシドーシスを伴っていると考えられ, day 55 に死亡した。

骨髓壊死発症時期付近 (day 25, 31, 38, 45, 52) の保存血漿について, Bio-Rad Bioplex 200 system (Bio-Rad,

Figure 1. Clinical course after transplantation. Flu, fludarabine; Mel, melphalan; TBI, total body irradiation; CBT, cord blood transplantation; TAC, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; BMA, bone marrow aspiration; mPSL, methyl prednisolone; IPS, idiopathic pneumonia syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; WBC, white blood cell.

Table 2. Laboratory findings on bone marrow necrosis development

WBC	2,650/ μ L	TP	5.5 g/dL	PT-INR	1.07
Stab	14%	Alb	2.6 g/dL	APTT	26.2 sec
Seg	61%	T-Bil	7.9 mg/dL	Fib	564 mg/dL
Lymph	17%	D-Bil	5.3 mg/dL	D-dimer	9.7 μ g/mL
Mono	8%	AST	233 IU/L		
EBL	1/100 WBC	ALT	499 IU/L	ferritin	186,160 ng/mL
RBC	299×10^4 / μ L	ALP	4,404 IU/L	sIL-2R	5,223 U/mL
Hb	8.8 g/dL	γ GTP	79 IU/L		
PLT	0.7×10^4 / μ L	LDH	4,058 IU/L		
		BUN	58 mg/dL		
		Cre	0.73 mg/dL		
		Na	146 mEq/L		
		K	4.5 mEq/L		
		Ca	10.3 mg/dL		
		CRP	13.21 mg/dL

Figure 2. May-Giemsa staining of bone marrow aspirate smear at day 47 after transplantation. (A) Amorphous extracellular eosinophilic material surrounds cells. Magnification, $\times 200$. (B) Cytoplasm and nucleus show karyorrhexis and are unclear. Magnification, $\times 1,000$. Normal nucleated cells are not evident.

Hercules, California, USA) を用いて 17 種類のサイトカイン、ケモカイン (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , TNFR1) を測定した。BMN 発症に先行して tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) の上昇を認め、発症に一致して interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) の上昇が認められた (Figure 3)。また IL-10 (正常値 0.10~2.00 pg/mL) が, day 45 に 57.86 pg/mL まで上昇がみられた。その他のサイトカイン、ケモカインは正常上限の 3 倍程度までの上昇にとどまっていた (data not shown)。

考察

骨髄壊死は稀な病態であり、原因としては悪性腫瘍が 90% 程度、急性白血病などの造血器腫瘍が全体の 60% を占め、中でも白血病の発症時に合併することが多い。また鎌状赤血球症、敗血症などの重症感染症や薬剤も原因として報告されている¹。

骨髄壊死を来した症例は主に腰背部に局限する骨痛を来し、血液検査では、血清 LDH (41-51%), ALP (40-50%) の上昇、汎血球減少を来することが報告¹されている。原疾患

の治療や輸血などの支持療法を行うが、予後は不良であることが多い²。

本症例は好中球生着直後に腫瘍細胞残存が確認され、移植後の IPS に対するステロイドや抗 TNF- α 抗体投与中に突然の腰背部痛と LDH, ALP, T-Bil 値の急激な上昇を来した。血漿フェリチンは著高し、引き続いて汎血球減少を伴った。これらの症状や検査結果は骨髄壊死に関するこれまでの報告と合致していた。当初腰背部痛についてカルシニューリン阻害薬誘発疼痛症候群や脊髄炎、フェリチン上昇と汎血球減少について血球貪食症候群の可能性を考えた。しかし骨髄検査では骨髄細胞は著明な融解壊死を来しており、骨髄壊死の診断に至った。

骨髄壊死の診断においては、骨髄検査が重要である。病理組織診断では、amorphous eosinophilic material を背景に、広い範囲または巣状にみられる壊死細胞が特徴的とされており³、本症例でも骨髄穿刺吸引検査で同様の所見を認めた。腰椎 MRI も骨髄壊死の診断に有用とされ、脊髄炎との鑑別も可能となるが⁴、本症例は全身状態悪化のため未施行である。本症例は支持療法を継続したが、早期に死亡し、既報どおり予後不良な病態であった。

骨髄壊死の病態は十分に解明されていないが、骨髄の血流障害がその原因と考えられ、腫瘍による血管内閉塞や炎症に関与する免疫複合体による微小循環障害、TNF などの液性因子の関与⁵、薬剤による影響の関連が報告されている¹。本症例では、移植後早期に白血病の残存、増悪を確認しており、骨髄壊死の主な原因と考えられた。さらに IPS を合併しており、炎症性サイトカインに伴う骨髄の微小循環障害が発症に関連した可能性を考えた。Moritake らは骨髄壊死合併急性リンパ芽球性白血病患者に多くの炎症性サイトカイン、ケモカインの有意な増加があったと報告している⁵。本症例では網羅的に炎症性サイトカイン、ケモカインを測定し、IPS 発症直前に TNFR1 が著増していた。TNF- α は IPS 発症の重要なエフェクター分子とされており、IPS 発症に関連した可能性がある。引き続いて骨髄壊死発症にほぼ一致して IL-6, MCP-1, MIP-1 β が上昇しており、Moritake らの報告と類似していた。MCP-1 は単球走化、活性酸素の放出亢進が報告されており、本患者の骨髄壊死の病態形成に関与したかもしれない。

本症例は基礎疾患として SLE を合併しているが、病状は安定しており、移植前まで prednisolone 5 mg/day の内服で維持されていた。これまで膠原病のうち骨髄壊死合併が報告されているのは、抗リン脂質抗体症候群のみであり、発症時の骨髄壊死合併が報告されている^{1,6}。本症例においては、SLE の病状は落ち着いており、骨髄壊死合併への影響は少ないと考えられた。また本症例は、大腿骨頭壊死の既往があり、骨粗鬆症で teriparatide 投与も移植前まで行われ

Figure 3. Transition of cytokine. TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1; IL-6, Interleukin-6; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 β , macrophage inflammatory protein-1 β .

ていた。骨粗鬆症と骨髄壊死の関連については、報告されていない。本症例は腰背部痛が day 45 に出現しているが、CT では明らかな骨折はなく、骨髄壊死による骨痛が疑われた。

また急性 GVHD も高サイトカイン血症を起こすことが知られている。本症例は免疫抑制剤の急速減量、中止後に皮膚 GVHD、IPS を伴う骨髄壊死を起こしており、これらの病態への GVHD の関与について検討した。

免疫抑制剤の急速減量、中止後に grade I の急性皮膚

GVHD stage 1 を認めたが、無治療で悪化なかったことから GVHD の活動性は高くないことが考えられた。day 27 の時点では、末梢血キメリズムはドナー型優位であったが、その後、末梢血、骨髄のキメリズムを確認できておらず、day 35, 40 の骨髄検査では、異型の強い赤芽球が増加し、原病の進行的な悪化を確認しており、骨髄壊死発症時期にはドナー細胞割合の減少が予想され、GVHD 悪化のリスクは減少していたと考えられた。

IPS については、本症例が元々膠原病関連肺病変の既往

があり、移植前より KL-6 の上昇を認め、前処置で TBI 4 Gy を実施していることから、IPS 発症の高リスクであった。また上記のように GVHD のリスクが低下している状況であることから、免疫抑制剤中止後の病態であるものの、IPS への GVHD の関与は少ないと考えられた。

このように本症例においては、白血病の急性増悪に加えて、IPS による高サイトカイン血症が骨髄壊死の病態形成に関与した可能性がある。移植後早期でも白血病が増悪している時に骨痛、高サイトカインに加え、血清 LDH、ALP の上昇、血球減少などがみられた場合、骨髄壊死を疑う必要があると考えられる。

本症例の概要は第 36 回日本造血細胞移植学会(2014 年、沖縄)で発表した。

本症例で使用した当時の未承認薬について

cidofovir は大分大学倫理委員会の承認のもと使用した。MMF, etanercept については適応外であることを患者に説明し、口頭で同意を得た上で使用した。

著者役割

論文執筆は長松顕太郎が行い、緒方正男、白尾國昭がその内容について重要な助言を行った。高野久仁子、高田寛之、長松

顕太郎、吉田奈津美、幸野和洋が患者診療を担当した。佐藤隆子がサイトカイン測定を担当した。

利益相反の開示

本論文発表に関連して特に申告なし。

文献

1. Janssens AM, Offner FC, WZ Van Hove. Bone Marrow Necrosis. *CANCER*. 2000; **88**: 1769-1780.
2. Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, et al. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome. *Am J Hematol*. 2015; **90**: 769-773.
3. Wool GD, Deucher A. Bone Marrow Necrosis: Ten-Year Retrospective Review of Bone Marrow Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol*. 2015; **143**: 201-213.
4. Tang YM, Jeavons S, Stuckey S, Middleton H, Gill D. MRI features of bone marrow necrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; **188**: 509-514.
5. Moritake H, Obara M, Sameshima N, et al. Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2015; **102**: 349-356.
6. Paydas S, Koçak R, Zorludemir S, Baslamisli. Bone marrow necrosis in antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol*. 1997; **50**: 261-262.

Bone marrow necrosis after umbilical cord blood transplantation in a patient with pure erythroid leukemia

Kentaro Nagamatsu¹, Kuniko Takano¹, Hiroyuki Takata², Natsumi Yoshida¹, Takako Sato³, Kazuhiro Kohno⁴, Masao Ogata⁵, Kuniaki Shirao¹

¹Department of Medical Oncology and Hematology, Oita University Faculty of Medicine

²Department of Hematology, Oita Prefectural Hospital

³Department of Hematology, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital

⁴Department of Laboratory, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital

⁵Department of Hematology, Oita University Hospital

Abstract

Bone marrow aspiration of a 64-year-old woman with incomplete remission of pure erythroid leukemia revealed leukemic cells 19 days after undergoing a cord blood transplant (CBT). She also developed concurrent idiopathic pneumonia syndrome (IPS) on day 35, and was treated with steroid pulse therapy and etanercept. However, this strategy was ineffective. She developed lower back pain on day 45, and blood findings revealed progressive pancytopenia, and elevated serum T-Bil, ALP and LDH. Serum ferritin was significantly elevated to 186,160 ng/mL. Bone marrow aspiration showed only degenerated necrotic cells, indicating a diagnosis of bone marrow necrosis (BMN). Her general status rapidly deteriorated, mixed acidosis progressed, and she died on day 55 after CBT. An examination of blood cytokines showed elevated levels of tumor necrosis factor receptor 1 before the onset of BMN, and elevated interleukin-6 that was consistent with the onset of BMN. The prognosis of rare BMN that can follow hematological malignancies and infections is poor. In this patient, we supposed that progressive leukemia, in association with some inflammatory cytokines, could result in BMN. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 9(4): 110–116, 2020.)